

Art der Studie	Randomisierte, multizentrische Phase-III Studie		
Verantwortlicher Studienleiter nach AMG	Klinikum der Universität München Marchioninistraße 15 81377 München Vertreten durch: Prof. Dr. med. Volker Heinemann		
Kontaktadresse/ Kontaktperson:	<table border="0"> <tr> <td>Prof. Dr. V. Heinemann Medizinische Klinik III Sekt. Matthias Wolff Klinikum Großhadern LMU München Marchioninstr. 15 81377 München Tel: 089 4400 -72208 Fax: 089 4400 -75256</td> <td>Dr. B. Deuß ClinAssess GmbH Abteilung Projektmanagement Birkenbergstr. 82 51379 Leverkusen Tel.: +49 (0) 2171 / 36 336 0 Fax: +49 (0) 2171 / 36 336 55</td> </tr> </table>	Prof. Dr. V. Heinemann Medizinische Klinik III Sekt. Matthias Wolff Klinikum Großhadern LMU München Marchioninstr. 15 81377 München Tel: 089 4400 -72208 Fax: 089 4400 -75256	Dr. B. Deuß ClinAssess GmbH Abteilung Projektmanagement Birkenbergstr. 82 51379 Leverkusen Tel.: +49 (0) 2171 / 36 336 0 Fax: +49 (0) 2171 / 36 336 55
Prof. Dr. V. Heinemann Medizinische Klinik III Sekt. Matthias Wolff Klinikum Großhadern LMU München Marchioninstr. 15 81377 München Tel: 089 4400 -72208 Fax: 089 4400 -75256	Dr. B. Deuß ClinAssess GmbH Abteilung Projektmanagement Birkenbergstr. 82 51379 Leverkusen Tel.: +49 (0) 2171 / 36 336 0 Fax: +49 (0) 2171 / 36 336 55		
Studienziele	<p><u>Primäres Studienziel:</u> Prospektive Untersuchung des Gesamtüberlebens ab Beginn der Drittlinientherapie (OS3) unter einer Cetuximab-Reexposition gegenüber einer anti-EGFR freien Therapie bei Patienten, welche auf eine Erstlinientherapie mit Cetuximab oder Panitumumab und FOLFIRI oder FOLFOX oder FOLFOXIRI mit CR, PR oder SD >6 Monate angesprochen haben</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechrate ORR • Progressions-freie Zeit PFS • Gesamtüberleben (OS1) ab Beginn der Erstlinientherapie • Early tumor shrinkage und der Remissionstiefe • Untersuchung von molekularen Biomarkern zur Prädiktion von Sensitivität und sekundärer Resistenz einer anti-EGFR Therapie mit Cetuximab • Prospektive Validierung eines Biomarker Scores • Prospektive Analyse des Tumormarkerverlaufs (CEA und CA 19-9) • Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit 		
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben in der Drittlinientherapie (OS3) - Progressionsfreies Überleben im Rahmen der Erstlinientherapie (PFS1) 		
Patientenzahl	Geplant: 670 Patienten Bereits eingeschlossen: 1st-line 672 Patienten 3rd-line 76 Patienten (Stand: Apr. 2022)		
Haupt-Einschlusskriterien	<p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom des Kolons oder Rektums im UICC Stadium IV, primär nicht resektabel • RAS - Wildtyp-Status (KRAS und NRAS Exone 2-4) des Tumors (nachgewiesen in Primärtumor oder Metastase) • Alter ≥18 • ECOG 0-1 • Vorliegen mindestens einer messbaren Referenzläsion entsprechend der RECIST 1.1 –Kriterien (CT Thorax und Abdomen 4 Wochen oder weniger vor Randomisation) • Adäquate Knochenmarksfunktion: <ul style="list-style-type: none"> - Leukozyten ≥ 3,0 x 10⁹/L mit Neutrophilen ≥ 1,5 x 10⁹/L - Thrombozyten ≥ 100 x 10⁹/L, - Hämoglobin ≥ 5,6 mmol/L (entspr. 9 g/dL) • Adäquate Leberfunktion: <ul style="list-style-type: none"> - Serumbilirubin ≤ 1,5 x obere Normwertgrenze, 		

	<ul style="list-style-type: none"> - ALAT und ASAT $\leq 2,5$ x obere Normwertgrenze (bei Vorliegen von Lebermetastasen ALAT und ASAT ≤ 5 x obere Normwertgrenze) • INR $< 1,5$ und aPTT $< 1,5$ x obere Normwertgrenze (Patienten ohne Antikoagulation). • Adäquate Nierenfunktion: <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatinin $\leq 1,5$ x obere Normwertgrenze oder Kreatinin Clearance (berechnet nach Cockcroft und Gault) ≥ 50ml/min • adäquate Herzfunktion: EKG und Echokardiogram mit einer LVEF von $\geq 55\%$ <p>Einschlusskriterium nur für Eingang 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit zur letzten Gabe einer vorangegangenen adjuvanten Chemotherapie >6 Monate <p>Zusätzliche Einschlusskriterien nur für Eingang 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stattgehabte Erstlinientherapie mit FOLFIRI und Cetuximab; • Stattgehabte Zweitlinientherapie <u>ohne</u> FOLFIRI, Irinotecan oder eine gegen EGFR gerichtete Substanz • Letzte Gabe einer gegen den EGFR gerichteten Substanz ≥ 4 Monate vor Randomisation 2 • Nachweis eines RAS-Wildtyp Tumors innerhalb von 4 Wochen vor Randomisation • CT Untersuchungen mit dem Nachweis von PR oder CR oder SD ≥ 6 Monate nach RECIST Version 1.1 Kriterien als bestes Ansprechen im Rahmen der Erstlinientherapie mit FOLFIRI und Cetuximab
Haupt-Ausschlusskriterien	<p>Hauptausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer RAS-Mutation oder fehlende Untersuchung auf RAS-Mutation • Primär resektable Metastasen und Patient wünscht Resektion • Herzinsuffizienz Grad III oder IV (NYHA-Klassifikation) • Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Ballonangioplastie (PTCA) mit oder ohne Stenting innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss • Medizinische oder psychologische Beeinträchtigungen, die mit eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit einhergehen oder die Durchführung der Studie nicht erlauben • Zusätzliche Krebstherapie (Chemotherapie, Bestrahlung, Immuntherapie oder Hormonbehandlung) während der Studientherapie in der Erstlinien- und Drittlinientherapie (Therapien, welche im Rahmen eines anthroposophischen oder Homöopathischen Heilansatzes durchgeführt werden z.B. Misteltherapie stellen kein Ausschlusskriterium dar) • Teilnahme an einer klinischen Studie oder experimentelle medikamentöse Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme oder während der Studienteilnahme • Bekannte Hypersensitivität oder allergische Reaktion gegen eine der folgenden Substanzen: 5-Fluorouracil, Cetuximab, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und chemisch verwandte Substanzen • Bekannte oder klinisch vermutete Hirnmetastasen • Akuter oder subakuter Darmverschluss oder chronisch-entzündliche Darmerkrankung in der Anamnese oder chronische Diarrhoe • Arterielle Thromboembolien oder schwere Blutungen innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie (Ausnahme Tumorblutung vor der Tumorresektionsoperation) • Bekannter DPD-Mangel (spezielles Screening nicht erforderlich) • Bekannter Glukuronidierungsdefekt (Gilbert-Meulengracht-Syndrom) (spezielles Screening nicht erforderlich) • Zweitmalignom in der Anamnese während der letzten 5 Jahre vor Studieneinschluss oder während der Studienteilnahme, mit Ausnahme eines Basalioms, Spinalioms oder eines in-situ-Karzinoms der Cervix uteri, soweit diese kurativ behandelt wurden. • Fehlende oder eingeschränkte juristische Geschäftsfähigkeit

<p>Therapieschema</p>	<p>FOLFIRI plus Cetuximab ein Zyklus (Zykluslänge 14 Tage) besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan 180 mg/m² iv, 30 - 90 min Tag 1 • Folsäure (racemisch) 400 mg/m² iv, 120 min Tag 1 • 5-FU 400 mg/m² Bolus Tag 1 • 5-FU 2400 mg/m² iv über 46 h Tag 1-2 • Cetuximab initial 400 mg/m² als 120 min Infusion, danach jeweils 250 mg/m² iv als 60 min Infusion Tag 1 + 8 <p>FUFA plus Bevacizumab Ein Zyklus (Zykluslänge 21 Tage) besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folsäure (racemisch) 400 mg/m² iv, 120 min Tag 1 • 5-FU 400 mg/m² Bolus Tag 1 • 5-FU 2400 mg/m² iv über 46 h Tag 1-2 • Bevacizumab 7,5 mg/kg KG iv <p>Capecitabine plus Bevacizumab Ein Zyklus (Zykluslänge 21 Tage) besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabin 1250 mg/m² 2 x tgl p.o. Tag 1-14 • Bevacizumab 7,5 mg/kg KG i.v <p>Irinotecan plus Cetuximab (2. Teil) Ein Zyklus (Zykluslänge 42 Tage) besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan 125 mg/m² iv, 60 - 90 min wöchentlich (D1, D8, D15, D22) d.h. über 4 Wochen gefolgt von einer 14 tägigen Pause • Cetuximab initial 400 mg/m² als 120 min Infusion, danach jeweils 250 mg/m² iv als 60 min Infusion wöchentlich (D1, D8, D15, D22, D29, D36) <p>Windowtherapie: Nach Maßgabe des Prüfarztes z.B. XELOX/FOLFOX plus Bevacizumab, Capecitabin plus Bevacizumab</p> <p>Studiendesign:</p> <pre> graph LR R1((R1 N=570)) --> Induction subgraph Induction A[FOLFIRI Cetuximab] B[FOLFIRI Cetuximab] end Induction --> Maintenance subgraph Maintenance C[5-FU/Cape Bevacizumab] end Maintenance --> 2nd_line[anti-EGFR-free therapy] 2nd_line --> R2((R2 N=230)) R2 --> Re_induction subgraph Re_induction D["(FOLF)-IRI Cetuximab"] E["physician's choice (no anti-EGFR substances)"] end </pre>
<p>Tumorevaluierung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen nach RECIST 1.1 (nach 8, 16 und 24 Wochen, danach alle 12 Behandlungswochen) • Untersuchung des Primärtumors (erweiterte Mutations- und Expressionsanalysen) • Liquid Biopsies (Baseline und zum jeweiligen Progress) • Pharmakogenomische Untersuchungen an einer Vollblutprobe
<p>Rationale</p>	<p>Die Frage der richtigen Sequenz der palliativen Therapiemöglichkeiten stellt sich zunehmend. So konnte die retrospektive Untersuchung von Santini und Kollegen zeigen, dass Patienten, welche auf eine Erstlinientherapie mit Cetuximab eine Tumorreduktion nach RECIST oder eine Krankheitsstabilisierung über > 6 Monate erreichten, auf eine Reexposition mit Cetuximab nach einer anti-EGFR freien Zweitlinientherapie eine hohe Ansprechrate von 54% und eine erstaunlich gutes Gesamtüberleben im Rahmen der Drittlinie von 6,6 Monaten zeigten (Santini et al Ann Oncol 2012). Diese Daten weisen darauf hin, dass es bei initial Cetuximab-sensitiven</p>

	<p>Patienten, die nach Resistenzentwicklung eine Cetuximab-freie „Window“ Therapie erhielten, sinnvoll sein kann, eine Reexposition mit einem Cetuximab-basierten Regime durchzuführen.</p>
Statistik	<p>Für das primäre Studienziel (OS3) werden folgende Annahmen gemacht: Um mit einer HR von 0,67 einen Unterschied bzgl. OS3 mit einer Power von 80% und einem einseitigen alpha von 2,5% nachzuweisen werden 196 Ereignisse benötigt. Bei 196 benötigten Ereignissen und einer angenommenen Dropout-Rate von 15% sind damit 230 Patienten (115 Patienten pro Therapiearm) erforderlich.</p>